

Infekcija mokraćnog sustava u dječjoj dobi: dijagnoza, liječenje i obrada

Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and imaging

Ivona Butorac Ahel*, Sanja Flajšman Raspor, Mirna Šubat Dežulović

Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka

Primljeno: 20. 1. 2012.

Prihvaćeno: 3. 5. 2012.

Sažetak. Infekcija mokraćnog sustava (IMS) česta je bakterijska bolest koja se javlja poglavito u dojenačkoj dobi i među ženskom djecom. Rizik od nastanka IMS-a veći je u djece s podliježućim anomalijama mokraćnog sustava, disfunkcionalnim mokrenjem i opstipacijom. U dijela djece s recidivnim pijelonefritisom uslijed razvoja ožiljčenja bubrega moguće su kasnije u životu komplikacije, kao proteinurija, hipertenzija, kronično zatajenje bubrega i komplikacije u trudnoći. Pravodobna i ispravna dijagnoza IMS-a temelji se na bakteriološkoj kulturi nekontaminiranog uzorka urina, određivanju lokalizacije infekcije i slikovnim pretragama. Dijagnostičirani IMS zahtijeva antimikrobno liječenje bez odgađanja u trajanju od 7 do 14 dana u simptomatske, a posebno febrilne djece. Nakon prvog IMS-a, indicirane pretrage koje obuhvaćaju ultrazvuk (UZ) bubrega i mokraćnog mjehura, mikcijsku cistouretrografiju (MCUG) i scinitigrafiju bubrega s tehnecijem 99 m-dimerkaptosukcinskih kiseline (DMSA), kod jednog dijela selekcionirane djece trebaju utvrditi prisutne anomalije mokraćnog sustava i rizične čimbenike koji pogoduju recidivnom IMS-u. Uz vrlo dobru prognozu IMS-a u većine djece, važno je praćenjem na vrijeme prepoznati i liječiti recidive IMS-a i tako spriječiti pojavu trajnog ožiljčenja bubrega i razvoj dugotrajnih posljedica. Primjena antibiotske profilakse s obzirom na rastuću rezistenciju bakterija predmet je još uvijek mnogobrojnih rasprava.

Ključne riječi: dijagnoza, djeca, liječenje, slikovna obrada

Abstract. Urinary tract infection (UTI) is a common bacterial disease occurring in infancy and particularly in females. The risk of UTI is increased with underlying urological anomalies, voiding dysfunction and constipation. A proportion of children with recurrent pyelonephritis are at risk of renal scarring and subsequent long-term complications such as proteinuria, hypertension, end-stage renal disease and pregnancy-related complications. The diagnosis of symptomatic, particularly febrile UTI necessitates 7 to 14 days of antimicrobial treatment without delay. After the first UTI, the objective of various imaging studies, including renal and bladder ultrasonography (US), voiding cystography (VCUG) and technetium-99m-dimerkaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy, has to identify urinary tract malformations and patients at risk for recurrent infections. Besides excellent prognosis in majority of children with UTI, the follow-up with prompt diagnosis and the treatment of recurrent febrile infections with intention to prevent subsequent renal damage is emphasized. The treatment with antimicrobial prophylaxis due to increasing bacterial resistance is the subject of numerous discussions awaiting final results of ongoing studies.

Key words: children, diagnosis, imaging strategy, treatment

Adresa za dopisivanje:

***Ivona Butorac Ahel, dr. med.**

Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka

Istarska 43a, 51 000 Rijeka

e-mail: ivonabuah@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Infekcija mokraćnog sustava (IMS) definira se kao prisustvo bakteriurija u propisno prikupljenom uzorku urina uz postojanje simptoma i znakova bolesti. IMS je čest i značajan problem dječje dobi, a posebno djece do druge godine života¹. Točnih podataka o prevalenciji IMS-a u djece nema. Smatra se da 8 % djevojčica i 2 % dječaka ima najmanje jedan IMS do osme godine života². Osim u prvim mjesecima života, kada češće obolijevaju dječaci, IMS su do deset puta češći u djevojčica sa stalnom tendencijom porasta do školske dobi³. IMS je heterogena skupina bolesti u odnosu na dob, kliničku prezentaciju i lokalizaciju upale, a razlikuje se i prema prisutnim anomalijama mokraćnog sustava. Prema lokalizaciji infekcije razlikuju se cistitis i pijelonefritis, prema prisustvu anomalija komplicirani i nekomplicirani IMS, a prema učestalosti pojavljivanja akutnog i recidivnog IMS-a⁴. Klinička prezentacija ovisi o dobi djeteta, lokalizaciji i intenzitetu upalne reakcije. Općenito vrijedi pravilo da su simptomi manje specifični što je dijete mlađe. Najkonstantniji simptom je povišena tjelesna temperatura (> 38.5 °C), nerijetko i jedini znak bolesti. Na moguću dijagnozu IMS-a upozorava saznanje da 5 % sve dojenčadi s povišenom temperaturom ima IMS⁵. Dijagnoza IMS-a temelji se na kulturi urina nekontaminiranoj bakterijama iz pernealne regije. Na tragu eksperimentalnih dokaza dijagnoza febrilnog IMS-a utvrđenog unutar prva 24 sata i odmah započeto antimikrobno liječenje smanjuje mogućnost trajnog oštećenja bubrega, posebno u najmlađe djece, što bitno utječe na konačnu prognozu bolesti⁶. Prognoza bolesti u većine djece je dobra. Trajno oštećenje (ožiljčenje) bubrega posljedica je recidivnog pijelonefritisa i glavni uzrok dugotrajnog morbiditeta i pojave kasnije hipertenzije, kroničnog zatajenja bubrega i komplikacija u trudnoći¹⁻⁶. U radu se naglašava važnost pravodobne i ispravne dijagnoze, određivanja lokalizacije i traženja uzroka nastalog IMS-a uz potrebu za rano započetim liječenjem kako prvog tako i recidivnog febrilnog IMS-a, sve u cilju prevencije trajnog oštećenja bubrega, posebno značajnog u najmlađe djece.

ETIOPATOGENEZA

U 60 do 80 % djece uzročnik IMS-a je uropatogen *Escherichia coli* (UPEC). Na drugom mjestu po

učestalosti su *Klebsiella species* i *Proteus mirabilis*, a slijede *Enterobacter* i *Pseudomonas*, izolirani u manje od 2 % svih uzročnika. *Streptococcus* grupe B i *Enterococcus* izoliraju se rijetko s iznimkom novorođenačke dobi te *Staphylococcus aureus* u adolescentnih djevojčica⁴⁻⁷. Ostali patogeni mikroorganizmi kao *Enterobacter sp.*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella m.*, *Providencia s.* ili *Candida albicans* češći su u djece s kompliciranim ili recidivnim IMS-om, kao uzročnici bolničkih IMS-a ili u imunološki kompromitiranih bolesnika⁷.

IMS je česta infekcija dječje dobi koja može dovesti do trajnog ožiljčenja bubrega i kasnih komplikacija. Liječenje antibioticima treba započeti odmah po propisno uzeta 2 uzorka urina. Pozitivan nalaz test-trake i mikroskopski nalaz >10 leukocita u vidnom polju osiguravaju dijagnozu IMS-a, ali zahtijevaju urinokulturu prije započetog liječenja u simptomatske djece.

U patogenezi IMS-a s iznimkom novorođenačke dobi, ključnu ulogu ima ascenzija bakterija uzduž mokraćnog sustava. Uz ascenziju bakterija važnu ulogu imaju obrambena svojstva koja priječe nastanak IMS-a, posebno intaktan uroepitel i anatomska struktura mokraćnih organa koja osigurava normalni protok i redovito pražnjenje urina. Anomalije mokraćnih organa, u prvom redu opstruktivske anomalije i vezikoureteralni refluks (VUR), uzrokuju stazu urina i na taj način pogoduju nastanku pijelonefritisa i ožiljčenju bubrega. Ostali pogodujući čimbenici su fimozu u muške djece, disfunkcionalno mokrenje, opstipacija te razni jatrogeni uzroci (prethodna antimikrobna terapija, instrumentalizacija mokraćnih organa)^{8,9}.

Virulentnost bakterija najbolje je istražena u UPEC-a. To su bakterije koje posjeduju brojna virulentna svojstva, od kojih se posebno ističe sposobnost prijanjanja na specifične uroepitelne receptore koji u bubregu pogoduju razvoju pijelonefritisa^{4,5}. Patofiziologija pijelonefritisa i ožiljčenje bubrega predmet su od posebnog interesa, poglavito u djece¹⁰⁻¹⁴. Na tragu eksperimentalnih dokaza, bakterije prodorom u parenhim bubrega, zbog nastale upale i edema uslijed kompresije parenhima i mikrovaskulature dovode do ishemije, formiranja mikroapscesa i konačno nekroze tkiva. Pri tome,

ako je infekcija renalnog parenhima manjeg opsega i kraćeg trajanja, na vrijeme započeto antimikrobno liječenje dovodi do potpunog oporavka. No, u manjeg broja djece s opsežnijom upalom dužeg trajanja, može nastati ožiljenje, premda predisponirajući čimbenici nastalog ožiljenja još nisu u potpunosti razjašnjeni^{10,11}.

U razmatranju ožiljenja bubrega nezaobilazna je uloga VUR-a. Dugi niz godina smatralo se da VUR pogoduje ascenziji bakterija u pijelon i uslijed staze urina u pijelonu olakšava prodor bakterija u parenhim, što dovodi do nastanka pijelonefritisa i mogućeg ožiljenja bubrega¹⁰⁻¹⁴. Novija saznanja ukazuju da VUR nije jedini predisponirajući čimbenik u nastanku ožiljenja jer ožiljci ne nastaju u sve djece s VUR-om, kao što i polovica djece s nastalim ožiljenjem nema refluks^{12,15-17}. Nadalje, veći broj prethodnih recidiva pijelonefritisa povećava rizik nastanka novih epizoda pijelonefritisa i tako povećava rizik ožiljenja i pogoduje daljnjoj progresiji već postojećeg ožiljenja bubrega. Poznata genetska predispozicija nastanka ožiljenja dovodi se u vezu s niskom ekspresijom određenih receptora na epitelnim stanicama u bubregu¹⁸.

Akutne upalne promjene parenhima znakovite za pijelonefritis potvrđeno na animalnim modelima mogu se dokazati pomoću renalne kortikalne DMSA scintigrafije u 50 – 90 % djece¹⁶. Odgođenom kortikalnom scintigrafijom nakon 2 i više mjeseci nakon preboljenog pijelonefritisa, akutne upalne promjene regrediraju u većine djece uz pojavu ožiljenja bubrega u 10 – 45 % djece i neovisne su o prisutnom VUR-u^{17,18}.

Jednom dijagnosticirani IMS može recidivirati u 30 % djece, vjerojatnije u djece s više prethodnih recidiva, u mlađe djece te posebno u djevojčica^{1,4,7-9}. Za razliku od recidivnog cistitisa, gdje nema zahvaćenosti bubrega, recidivni pijelonefritis sa ili bez anomalija mokraćnog sustava pogoduje ožiljenju bubrega, što može kasnije u životu uzrokovati dugotrajne komplikacije kao hipertenziju, zatajenje bubrega i komplikacije u trudnoći. Zatajenje bubrega vrlo je rijetka komplikacija pijelonefritisa, osim u djece s bilateralnim ožiljenjem i u djece s prenatalnim oštećenjem – hipo-displazijom bubrega, opstrukcijskom uropatijom ili refluksnom nefropatijom¹⁹. Hipertenzija kao komplikacija umjerenog do teškog ožiljenja nalazi se u 10 – 20 % mladih odraslih osoba s tenden-

cijom porasta učestalosti u trećem i četvrtom desetljeću života^{1,4-6,12,20,21}.

DIJAGNOZA IMS-a

Postupnik za dijagnozu IMS-a u djece sastoji se od ispravne dijagnoze, testova za lokalizaciju i traženja uzroka nastalog IMS-a.

Dijagnoza IMS-a temelji se na dokazanoj bakteruriji propisno prikupljenog uzorka urina. Neosporno je da lažno pozitivan nalaz uslijed kontaminacije urina, posebno u dojenčadi, dovodi do nepotrebnog liječenja, kao i bezrazložne primjene nerijetko invazivnih slikovnih metoda. Suprotno tome, lažno negativan nalaz zbog neodgovarajućeg liječenja značajno povećava rizik trajnog oštećenja bubrega i pratećih komplikacija^{1,4,5}.

Metode prikupljanja urina

Metode prikupljanja urina u djece imaju presudnu važnost za točnost dijagnoze IMS-a. U djece s uspostavljenim higijenskim navikama uobičajeni način prikupljanja urina je čist srednji mlaz⁴. U djece koja nisu usvojila higijenske navike, a postoji klinička opravdana sumnja da je riječ o IMS-u, odnosno pijelonefritisu, prema novijim preporukama uzorak urina bi se trebao dobiti kateterizacijom mokraćnog mjehura ili suprapubičnom aspiracijom^{5,12,22}. Primjena plastičnog sakupljača ili vrećice u djece do 3 godine života ne preporučuje se zbog visoke stope zagađenja urina dobivenog vrećicom^{1,4,20}. Postoji mišljenje da je uzorak urina dobiven pomoću vrećice jedino valjan ako je kultura sterilna¹², odnosno da bi svaku "pozitivnu" kulturu dobivenu vrećicom trebalo potvrditi katetrizacijom urina²². Suprotno tome, većina kliničara smatra kateterizaciju invazivnom metodom i zagovara primjenu vrećice za prikupljanje urina uz pridržavanje određenih mjera kao propisno pranje i ispiranje perineuma prije postavljanja vrećice, redovito mijenjanje vrećice (svakih 30 minuta ako se dijete nije pomokrilo), skidanje vrećice neposredno po mokrenju i obavezno brzu analizu dobivenog uzorka urina.

Prikupljeni uzorak urina neophodno je što hitnije (unutar jednog sata) proslijediti u mikrobiološki laboratorij. Ako za to ne postoje uvjeti, urin za urinokulturu mora se pohraniti na 4 °C kako bi se spriječila kontaminacija. Umjesto urinokulture

moгу se koristiti semikvantitativne metode na čvrstoj podlozi (Uricult, Oriondiagnosics) koje se nasađuju odmah po netom prikupljenom urinu i, prema preporuci proizvođača, pohranjuju u termostatu te očitavaju nakon 16 sati. Ako porastu dvije ili više različitih kolonija bakterija ili ako je neodgovarajući porast bakterija, riječ je o zagađenju^{1,4}. U mikrobiološki laboratorij šalju se isključivo nekontaminirani uzorci radi identifikacije uzročnika i određivanja testa osjetljivosti.

Interpretacija dobivenog nalaza urinokulture ovisi o metodi prikupljenog urina. Dijagnoza IMS-a temelji se na nalazu prave ili signifikantne bakteriurije definirane monokulturom i ≥ 100.000 bakterija (engl. *colony forming units*, CFU) u 1 ml urina dobivenog pomoću čistog srednjeg mlaza ili urinarne vrećice. Iz urina dobivenog kateterizacijom značajni broj bakterija je 50.000 CFU/ml te svaki broj bakterija, ako je urin dobiven suprapubičnom aspiracijom.

Ostale pretrage za dijagnozu IMS-a

Za potvrdu dijagnoze IMS-a koriste se i brzi testovi, kao test-trake i mikroskopski pregled sedimenta urina. Pozitivan leukocit esteraza test i pozitivan nitritni test na test-traci te mikroskopski nalaz piurije (> 10 leukocita) u svježem uzorku necentrifugiranog urina upućuju s velikom vjerojatnošću na IMS. Pouzdanost test-trake kao probnog testa s pozitivnim leukocit esteraza testom ima visoku osjetljivost i specifičnost¹. Pozitivan nitritni test je visoko specifičan za IMS, ali ima nisku senzitivnost, poglavito u mlađe djece (tablica 1). Drugim riječima, pozitivan nitritni test s velikom vjerojatnošću upućuje na IMS, a negativan nalaz zbog niske osjetljivosti ne isključuje IMS⁴⁻⁶. Kombinacija test-trake (pozitivan leukocit esteraza test i nitritni test) i mikroskopskog nalaza (> 10 leukocita i prisutne bakterije) zbog visoke osjetli-

vosti pouzdan su nalaz koji osigurava početak antimikrobnog liječenja, ali zbog niže specifičnosti bezuvjetno zahtijeva urinokulturu čiji pozitivan rezultat osigurava ispravnost dijagnoze IMS-a²³. Pri tome je važno istaknuti da je jedan uzorak nekontaminiranog uzorka urina u djece sa simptomatskim IMS-om dovoljan za početak terapije²⁴. Budući da rezultat urinokulture nije dostupan najmanje 24 sata, u kliničkom radu dostupni brzi testovi iz dobivena dva uzroka nekontaminiranog urina olakšavaju kliničku prosudbu inicijalne dijagnoze IMS-a i omogućuju antimikrobno liječenje bez čekanja na rezultat urinokulture²⁰.

Odsustvo piurije znakovit je nalaz za asimptomatsku bakteriuriju. Asimptomatska bakteriurija često se nalazi u djevojčica školske dobi, a nije rijetka ni u djece mlađeg uzrasta. Definirana je nalazom 3 pozitivne monokulture i odsustvom piurije u inače asimptomatske djece. Potrebno ju je razlikovati od pravog IMS-a jer ne zahtijeva antimikrobno liječenje.

Lokalizacija IMS-a

Klasifikacija IMS-a na akutni cistitis i akutni pijelonefritis ima kliničku važnost, utječe na izbor antimikrobnog liječenja, trajanje liječenja i određuje potrebu i opseg slikovnih pretraga. Lokalizacija IMS-a temelji se na kliničkim simptomima, laboratorijskim testovima i slikovnim pretragama.

Klinički simptomi i znakovi IMS-a

Povišena temperatura vodeći je simptom akutnog pijelonefritisa, bez obzira na dob djece. To posebno vrijedi za djecu uzrasta do 2 godine²². Provedena epidemiološka ispitivanja pokazala su da je u 5 % febrilne dojenčadi uzrok febriliteta IMS^{1,12}. Izuzetak su novorođenčad u kojih povišena tjelesna temperatura ne mora biti prisutna, a na IMS mogu upućivati žutica ili klinički znaci si-

Tablica 1. Senzitivnost i specifičnost analize urina pomoću test-trake i mikroskopskog pregleda

Table 1. Sensitivity and specificity of urinalysis by dipstick and microscopy analysis

Test	Senzitivnost (Raspon) %	Specifičnost (Raspon) %
Leukocit esteraza test	83 (67 – 94)	78 (64 – 92)
Nitritni test	53 (15 – 82)	98 (90 – 100)
Pozitivni leukocit esteraza ili nitritni test	93 (90 – 100)	72 (58 – 91)
Mikroskopski pregled urina, broj leukocita u krvi	73 (32 – 100)	81 (45 – 98)
Pozitivni leukocit esteraza test, nitritni test ili mikroskopski pregled urina	99.8 (99 – 100)	70 (60 – 92)

stemske bolesti (sepsa). Nakon novorođenačke dobi, uz povišenu tjelesnu temperaturu, ostali simptomi indikativni za IMS su nenapredovanje na težini, problemi s hranjenjem, proljev i povraćanje, a opisuju se i plač pri mokrenju ili neugodan zadah urina. U djece predškolske dobi i starije djece na IMS upućuju bolovi lumbalno i/ili suprapubično te poteškoće mokrenja kao dizurija, polakizurija, hitno mokrenje, nokturija te dnevna i noćna enureza^{4,5,7,10,25}. Pri kliničkom pregledu, bez obzira na dob, važno je procijeniti opće stanje djeteta, stanje hidracije uz palpatorni nalaz abdomena i obavezni pregled spolovila.

Laboratorijski testovi za lokalizaciju IMS-a

Laboratorijski testovi kao povišena sedimentacija eritrocita (SE), povišen C-reaktivni protein (CRP) i leukocitoza korisni su ali nespecifični pokazatelji akutne bakterijske bolesti i indikativni za akutni pijelonefritis. U djece s pijelonefritsom, CRP ima visoku osjetljivost (80 do 100 %), a nisku specifičnost (28 %), tako da nije preporučljivo isključivo na temelju ovog testa dijagnosticirati akutni pijelonefritis u mlađe djece^{11,26}. No, pozitivan CRP-a dobro korelira sa scintigrafskim nalazom akutnog pijelonefritisa, poglavito u starije djece²⁷. Od novijih testova ističe se povišena koncentracija prokalcitonina kao vrijedan prediktor pijelonefritisa i ožiljenja bubrega prema nalazu akutne ili odgođene DMSA scintigrafije bubrega²⁸. U djece s akutnim cistitisom svi navedeni testovi su u pravilu normalni.

LIJEČENJE

Liječenje IMS-a antimikrobnim lijekovima ovisi o dobi bolesnika, kliničkoj prezentaciji, lokalizaciji IMS-a te poznavanju antimikrobne rezistencije najčešćih uzročnika u lokalnoj zajednici. Glavni ciljevi liječenja IMS-a su: otkloniti simptome bolesti, spriječiti komplikacije i smanjiti moguće traj-

no oštećenje bubrega. U simptomatske djece, posebno dojenčadi i mlađe febrilne djece, antimikrobno liječenje treba započeti odmah po propisno prikupljenim uzorcima urina za mikroskopski pregled i kulturu urina (uobičajeno 2 uzorka). Prije nego se započne liječenje, potrebno je odlučiti o načinu i trajanju liječenja, što prvenstveno ovisi o dobi i kliničkom stanju djeteta.

Većinu djece može se liječiti oralnim antimikrobnim lijekovima²⁹. Od oralnih antimikrobnih lijekova za liječenje IMS-a preporučuju se cefalosporini, amoksisicilin s klavulonskom kiselinom te trimetoprim-sulfometoksazol (tablica 2). Djecu s kliničkim znakovima dehidracije i djecu koja ne podnose oralnu terapiju potrebno je liječiti parenteralnim antibioticima (tablica 3). To posebno vrijedi za novorođenčad i mlađu dojenčad te djecu s težom kliničkom slikom koju u pravilu treba hospitalizirati²⁹. Budući da većina te djece pokazuje znakove kliničkog oporavka uz pad temperature od 48 do 72 sata od započetog parenteralnog antimikrobnog liječenja, postoji mogućnost da se daljnje liječenje može nastaviti peroralno odgovarajućim antibiotikom³⁰. Za inicijalno parenteralno liječenje preporučuju se cefalosporini III. generacije (ceftriakson, cefiksime) ili aminoglikozidi (gentamicinom) dokazano podjednake učinkovitosti. Nakon uvida u test osjetljivosti, liječenje se može nastaviti ciljano prema dobivenom testu osjetljivosti.

Prijeporan način liječenja primjenom oralnog ili parenteralnog antimikrobnog lijeka zasniva se na objavljenim rezultatima randomiziranih kontroliranih studija koje su pokazale podjednaku učinkovitost obaju načina liječenja, bez razlike u trajanju febriliteta, broju recidiva IMS-a i nalazu odgođene DMSA scintigrafije u djece praćene tijekom 6 mjeseci^{31,32}. Budući da većina djece dobro podnosi oralno liječenje, u izboru oralnog liječenja presud-

Tablica 2. Liječenje IMS-a peroralnom primjenom antimikrobnog lijeka

Table 2. Orally administered antibiotics for treatment of UTI

Antimikrobni lijek	Doza
Cefuroksim axetil	20 – 30 mg/kg/dan u 2 doze
Cefiksime	8 mg/kg/dan u 1 dozi
Ceftibuten	9 mg/kg/dan u 1 dozi
Cefaleksine	50 – 100 mg/kg/dan u 2 – 3 doze
Amoksisicilin – klavulonska kiselina	20 – 45 mg/kg/dan u 2 doze
Trimetoprim (TMP)-sulfometoksazol (SMK)	6 – 10 mg/kg /dan (TMP) u 2 doze

Tablica 3. Liječenje IMS-a parenteralnim primjenom antimikrobnih lijekova**Table 3.** Parenteral antibiotics for treatment of UTI

Antimikrobni lijek	Doza
Ceftriakson	50 – 75 mg/kg/dan u 1 dozi
Cefotaksim	150 mg/kg/dan u 3 – 4 doze
Cefepim	100 mg/kg/dan u 2 doze
Ceftazidim	100 – 150 mg/kg/dan u 3 doze
Gentamicin	7,5 mg/kg/dan u 3 doze
Piperacillin	300 mg/kg/dan u 3 – 4 doze
Ampicillin	100 – 200 mg/kg/dan u 4 doze

nu uloga ima starija dob djece (dojenčad starija od 6 mjeseci), ali i suradljivost roditelja. Pri odabiru antimikrobnog lijeka treba voditi računa o tome da je najčešće izoliran uzročnik u općoj populaciji *E. coli* poznate rezistencije na amoksicilin (oko 50 %) i kotrimoksazol (do 25 %)⁷.

Premda trajanje liječenja antibioticima nije jasno definirano, preporučuje se liječenje u trajanju 7 do 14 dana³¹. Liječenje kraće od 7 dana za febrilni IMS ne preporučuje se.

Dijete sa sumnjom na IMS treba hospitalizirati kada su prisutni klinički znakovi sepsa, laboratorijski znakovi bakterijemije, ako ne postoji mogućnost adekvatnog peroralnog unosa tekućine, imunokompromitiranu djecu i djecu s neadekvatnim odgovorom na peroralno provedeno liječenje antibioticima. Također, potrebno je hospitalizirati svu novorođenčad i febrilnu dojenčad u dobi do 3 mjeseca zbog povećanog rizika od nastupa bakterijemije, kao i svu febrilnu dojenčad sa znakovima dehidracije^{4,5}.

Uz antimikrobno liječenje IMS-a važno je istaknuti i nefarmakološke mjere liječenja koje uključuju obilnu hidraciju, primjenu dijetetskih mjera uz prirodnu prehranu, brusnicu i probiotike, te obavezno liječenje dokazanog disfunkcionalnog mokrenja i opstipacije.

ANTIBIOTSKA PROFILAKSA

Uporaba antibiotske profilakse proteklih nekoliko godina predmet je mnogobrojnih rasprava. Nakon gotovo trideset godina primjene antibiotske profilakse indicirane za liječenje VUR-a i recidivnih IMS-a u djece, unatrag pet godina od objavljivanja rezultata prvih kontroliranih studija efikasnost primjene dovedena je u pitanje^{33,34}. Cilj liječenja profilaktičnim dozama antibiotika bio je spriječiti nove recidive IMS-a, posebno pijelone-

fritisa, i tako spriječiti moguće ožiljenje bubrega. Objavljeni radovi posljednjih pet godina pokazali su da primjena antibiotske profilakse ne smanjuje incidenciju recidivnih IMS-a i ne prevenira nastanak ožiljenja bubrega, a uslijed dugotrajne primjene pogoduje infekcijama uzrokovanim bakterijama rezistentnim na liječenje antibioticima³⁵⁻⁴⁰. Djelotvornost antibiotske profilakse upitna je i zbog dokazano neredovitog davanja lijekova, nerijetko neodgovarajuće doze antimikrobnog lijeka, što sve povećava sklonost recidivima uzrokovanim rezistentnim bakterijama.

Usprkos prijemnoj djelotvornosti antibiotske profilakse u smanjivanju recidivnih IMS-a i prevenciji nastanka ožiljenja bubrega, antibiotska profilaksa racionalnijim kliničkim pristupom ostaje indicirana u dojenčadi s dilatirajućim VUR-om (\geq III. stupnja) te djevojčica s recidivnim IMS-om (> 3 godišnje ili > 2 recidiva u 6 mjeseci) i disfunkcionalnim mokrenjem⁴¹. U odabiru lijekova za antibiotsku profilaksu uvijek treba koristiti učinkovite lijekove, u odgovarajućoj dozi, redovito pratiti lokalnu rezistenciju bakterija i uvijek uz napomenu redovitog uzimanja terapije.

POSTUPNICI ZA DIJAGNOSTIČKU OBRADU NAKON PRVOG IMS-a

Postupnici za dijagnostičku obradu djece nakon prvog IMS-a tijekom godina su se mijenjali, a razlikuju se od vrlo detaljnih i opsežnih postupaka do neprovođenja niti jedne pretrage. Prema preporukama Američke akademije za pedijatriju od 1999. godine, u sve djece nakon prvog dokazanog IMS-a, a mlađe od dvije godine, indiciran je UZ pregled bubrega i mokraćnog mjehura i MCUG (ili radionuklidna cistografija), pri čemu uloga DMSA scintigrafije nije bila jasno precizirana¹². Glavni cilj ovog postupnika bio je otkriti VUR kao važan

čimbenik rizika za recidivni IMS i trajno oštećenje bubrega. Navedene smjernice prihvatila su brojna pedijatrijska društva i godinama su se primjenjivale u svakodnevnom kliničkom radu, no brojni radovi tijekom proteklih nekoliko godina navedeni postupnik kritički razmatraju i preispituju. Tako se razmatra vrijednost rutinske primjene UZ pregleda zbog male senzitivnosti i beznačajnijeg utjecaja na zbrinjavanje i liječenje djece s prvim dokazanim IMS-om^{42,43}. Izuzetak su djeca u kojih je klinički tijek akutnog pijelonefritisa protrahi-

Budući da ne postoji konsenzus među postojećim postupnicima za slikovnu obradu djece nakon prvog IMS-a, potrebno je učiniti UZ pregled bubrega i mjehura. Na temelju urednog UZV-a pregleda, ostale slikovne pretrage kao što su DMSA scintigrafija bubrega i MCUG mogu se odgoditi do prvog recidiva febrilnog IMS-a u većine djece.

ran, postoji sumnja na apsces bubrega ili djeca s dokazanim VUR-om^{12,43}. Na tragu kritičkog preispitivanja vrijednosti slikovne obrade nakon prvog dokazanog IMS-a je i opsežna metaanaliza Gordona i sur.¹⁴ koji pregledom sveukupnih rezultata slikovnih pretraga donose zaključak da rutinska primjena pretraga ne pridonosi smanjenju ožiljenja i nema utjecaj na prognozu IMS-a u djece. Noviji objavljeni radovi sve više daju naglasak na racionalan i selektivan pristup koristeći DMSA scintigrafiju nakon prvog febrilnog IMS-a kao selektivnu metodu za MCUG indiciran isključivo u djece s dokazanim promjenama parenhima bubrega^{4,5,44-48}. Sukladno tome 2008. godine Europsko društvo za pedijatrijsku radiologiju objavilo je nove smjernice za obradu nakon prvog febrilnog IMS-a, koje uključuju UZ pregled bubrega i mjehura svoj djeci, a DMSA scintigrafiju djeci s klinički dokazanim akutnim pijelonefritisom. MCUG je indiciran isključivo ako se DMSA scintigrafijom dokaže zahvaćenost bubrega⁴⁷. Na takav restriktivniji odnos u odabiru pretraga utjecali su i u međuvremenu objavljeni rezultati triju kontroliranih studija o primjeni antibiotske profilakse u djece s nedilatirajućim refluksom I. do III. stupnja³⁵⁻³⁷. Objavljeni rezultati ovih studija pokazali su nedjelotvornost antibiotske profilakse s obzirom na podjednak broj recidivnih IMS-a nerijetko

uzrokovanih rezistentnim bakterijama u liječene, kao i neliječene djece. Polazeći od toga da nedilatirajući VUR iznimno dovodi do trajnog oštećenja bubrega, MCUG više nije indicirana pretraga u sve djece nakon prvog dokazanog febrilnog IMS-a. Pri tome se posebno naglašava da većina djece s preboljenim IMS-om ima odličnu prognozu i da više od polovice od ukupnog broja djece s refluksom ima nedilatirajući VUR (I. – III. stupnja) s manjom vjerojatnošću ožiljenja. Naglašava se važnost prepoznavanja visokorizične skupine djece s anomalijama i recidivnim pijelonefritisom, u kojih je kompletna slikovna obrada obavezna. Sukladno tim razmišljanjima 2007. godine objavljene su smjernice Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost tzv. NICE smjernice (engl. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) u kojima je istaknuta važnost selekcije rizične djece u kojih je indicirana slikovna obrada²⁶. Prema NICE smjernicama rizičnu skupinu čine djeca s atipičnom prezentacijom IMS-a i djeca s recidivnim IMS-om. Atipična prezentacija podrazumijeva težu kliničku sliku bolesti, nalaz palpabilnog bubrega, oslabljen mlaz urina, infekciju uzrokovanu netipičnim uzročnicima (ne-*E. coli* uzročnici), djeca s dokazanom bakterijemijom i djeca u koje izostane terapijski odgovor unutar 48 – 72 sata od započetog antimikrobnog liječenja. Prema NICE smjernicama UZ pregled bubrega i mjehura jedina je pretraga indicirana u dojenčadi do 6. mjeseca života s prvim tipičnim IMS-om, a uobičajene pretrage koje uključuju UZ, MCUG i DMSA scintigrafiju preporučuju se isključivo djeci s atipičnom prezentacijom i recidivnim IMS-om (tablica 4). U predloženim NICE smjernicama naglašena je vrijednost patološkog UZ nalaza (dilatacija pijelona i/ili uretera) pri čemu je indicirana MCUG kao metoda izbora za dijagnozu VUR-a. Na tragu tih smjernica su i najnovije preporuke Američke akademije za pedijatriju iz 2011. godine²², u kojima se predlaže UZ pregled svoj djeci nakon prvog dokazanog IMS-a. MCUG preporučuje se djeci u koje UZ nalaz upućuje na hidronefrozu, ožiljenje ili VUR visokog stupnja, djeci s atipičnom prezentacijom bolesti i djeci s recidivnim IMS-om²². Mnogi pedijatrijski nefrolozi još uvijek zastupaju mišljenje o vrijednostima rutinske primjene slikovnih metoda (UZ, MCUG i DMSA scintigrafiju) nakon prvog dokazanog IMS-a, posebno u dojen-

Tablica 4. Smjernice Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost (NICE) za slikovnu obradu nakon preboljenog IMS-a⁴⁸**Table 4.** National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) imaging guidelines after UTI⁴⁸

	Tipična IMS	Atipična IMS	Recidivna IMS
< 6 mjeseci	UZ*	UZ, DMSA i MCUG	UZ, DMSA i MCUG
6 mjeseci – 3 g.	Obrada nije potrebna	UZ i DMSA**	UZ i DMSA**
> 3 g.	Obrada nije potrebna	UZ	UZ i DMSA

MCUG – mikcijska cistouretrografija

DMSA – scintigrafija bubrega s tehnecijem 99m-dimerkaptosukcinskih kiselina

*Ako je UZ patološki, razmisliti o primjeni MCUG-a

**Razmisliti o primjeni MCUG-a u slučaju UZ dilatacije, slabog protoka urina, ne-*E. Coli* infekcije i pozitivne obiteljske anamneze na VUR

čadi⁴⁹. Novoprikupljena saznanja tijekom proteklih godina o važnosti selekcije rizičnih bolesnika zahtijevaju da i nacionalna pedijatrijska društva revidiraju postojeće postupnike u djece nakon prvog IMS-a s posebnim naglaskom na selekciju rizične djece za trajno oštećenje bubrega²⁴.

ZAKLJUČAK

IMS je česta bakterijska infekcija dječje dobi koja, ako se pravovremeno ne dijagnosticira i ne liječi, može dovesti do trajnog oštećenja bubrega i razvoja kasnih komplikacija. U kliničkom pristupu važna je točnost dijagnoze IMS-a temeljena na kulturi urina uz određivanje lokalizacije infekcije primjenom određenih laboratorijskih testova i slikovnih pretraga. Na taj način osigurana je selekcija rizičnih bolesnika sklonih recidivnim infekcijama, u prvom redu pijelonefritisu. S obzirom na to da je prognoza u većine djece s IMS-om dobra, te imajući na umu invazivnost i ionizacijsko zračenje pojedinih radioloških pretraga, presudno je selekcionirati djecu sa strukturalnim anomalijama i disfunkcionalnim mokrenjem. Primjenom UZ pregleda u sve djece, potrebno je klinički procijeniti u koje djece je indicirana kortikalna DMSA scintigrafija, te u onih s dokazanim promjenama parenhima indicirati MCUG. Na taj način, primjenom manje invazivnih metoda i metoda s manje zračenja, osigurati selekciju i praćenje isključivo rizične djece sklone recidivnim pijelonefritisima, pojavi trajnog ožiljenja bubrega i razvoju kasnih komplikacija. Uz racionalniji pristup slikovnim pretragama, važno je istaknuti i selektivniji pristup u primjeni antibiotske profilakse, s obzirom na rastuću rezistenciju bakterija.

LITERATURA

1. Wald E. Urinary tract infections in infants and children: a comprehensive overview. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:85–8.
2. Jakobsson B, Esbjorner E, Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics* 1999;104:222–6.
3. Stark H. Urinary tract infections in girls: the effectiveness of currently recommended investigative routines. *Pediatr Nephrol* 1997;11:174–81.
4. Lambert H, Coulthard M. The child with urinary tract infection. In: Webb N, Postlethwaite R (eds). *Clinical paediatric nephrology*, 3rd ed, Oxford University press 2003:197–226.
5. Bensman A, Dunand O, Ulini T. Urinary tract infections. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). *Pediatric Nephrology*, Six ed, Springer-Verlag Berlin 2009:1299–309.
6. Jodal U, Hansson S, Rushton H, Belman A, Uehling D. Urinary tract infection. In: Holliday MA, Barrat TM, Avner ED (eds). *Pediatric nephrology*. Baltimore: William and Wilkins, 1994:950–63.
7. Ronald A. Etiology of urinary tract infections: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002;113:14–9.
8. Chromek M, Brauner A. Antimicrobial mechanisms of the urinary tract. *J Mol Med* 2008;86:37–47.
9. Lindstedt AC, Leijonhufvud J, Ragnarsdottir B, Karpman D, Andersson B, Svanborg C. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. *J Infect Dis* 2007;195:1227–34.
10. Chon CH, Lai FC, Dairiki Shortliffe LM. Pediatric urinary tract infections. *Ped Clin N Am* 2001;48:1441–60.
11. Larcombe J. Urinary tract infection in children. *BMJ* 1999;319:1173–5.
12. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics* 1999;103:843–52.
13. Lin KY, Chiu NT, Chen MJ, Lai CH, Huang JJ, Wang YT et al. Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2003;18:362–5.
14. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:739–44.

15. Lee JH, Son CH, Lee MS, Park YS. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1281-4.
16. Polito C, Rambaldi PF, Signoriello G, Mansi L, La Manna A. Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006;21:521-6.
17. Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, Zhao JH, Eng ND, Fettich J et al. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1122-6.
18. Rushton HG, Majd M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. *J Urol* 1992;148:1726-32.
19. Ditchfield MR, Summerville D, Grimwood K, Cook DJ, Powell HR, Sloane R et al. Time course of transient cortical scintigraphic defects associated with acute pyelonephritis. *Pediatr Radiol* 2002;32:849-52.
20. Oh MM, Jin MH, Park HS, Lee JG, Moon du G. The role of vesicoureteral reflux in acute renal cortical scintigraphic lesion and ultimate scar formation. *J Urol* 2008;216:7-10.
21. Jacobson SH, Eklof O, Lins LE, Wikstad I, Winberg J. Long-term prognosis of post-infectious renal scarring in relation to radiological findings in childhood- a 27 year follow-up. *Pediatr Nephrol* 1992;6:19-24.
22. American Academy of Pediatrics. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2011/08/24/peds.2011-1330>. Accessed March 21st 2012.
23. Hellerstein S. Long-term consequences of urinary tract infections. *Curr Opin Pediatr* 2000;21:125-8.
24. Šubat-Dežulović M. Urinarna infekcija u djece: postupnik za dijagnozu, liječenje i slikovnu obradu. *Medix* 2005;60/61:157-61.
25. Šubat-Dežulović M, Katalinić-Franulović J, Čekada K. Epidemiološke i kliničke osobitosti prve dokazane urinarne infekcije u djece. *Pediatr Croat* 1998;42:165-72.
26. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children. London. Available at: <http://publications.nice.org.uk/urinary-tract-infection-in-children-cg54>. Accessed March 21st 2012.
27. Ataei N, Madani A, Habibi R, Khorasani M. Evaluation of acute pyelonephritis with DMSA scans in children presenting after the age of 5 years. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1439-44.
28. Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sakran W, Halevy R. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:409-12.
29. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003966.
30. Smellie JM, Grünberg RN, Normand IC, Bantock HM. Trimethoprim-sulfamethoxazole and trimethoprim alone in the prophylaxis of childhood urinary tract infection. *Rev Infect Dis* 1982;4:461-6.
31. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003772.
32. Hiraoka M, Hashimoto G, Tsuchida S, Tsukahara H, Ohsima Y, Mayumi M. Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. *Pediatr Nephrol* 2003;18:115-8.
33. Jodal U, Winberg J. Management of children with unobstructed urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1987;1:647-56.
34. Conway PH, Caan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007;298:178-86.
35. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117:626-32.
36. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay I, Leclair MD et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low-grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol* 2008;179:674-9.
37. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121:1489-94.
38. Montini G, Rigon L, Zucchetto P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;122: 1064-71.
39. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009;361:1748-59.
40. Mattoo TK. Medical management of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1113-20.
41. Šubat-Dežulović M. Nove smjernice za antibiotsku profilaksu u djece s recidivnim urinarnim infekcijama. *Pediatr Croat* 2008;52(Suppl 1):56-9.
42. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003;348:195-202.
43. Zamir G, Sakran W, Horowitz Y, Koren A, Miron D. Urinary tract infection: is there a need for routine renal ultrasonography? *Arch Dis Child* 2004;89:466-8.
44. Moorthy I, Wheat D, Gordon I. Ultrasonography in the evaluation of renal scarring using DMSA scan as the gold standard. *Pediatr Nephrol* 2004;19:153-6.
45. Rachmiel M, Aladjem M, Starinsky R, Strauss S, Villa Y, Goldman M. Symptomatic urinary tract infections following voiding cystourethrography. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1449-52.
46. Hansson S, Dhamey M, Sigstrom O, Sixt R, Stokland E, Wennerstrom M et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol* 2004;172:1071-3.
47. Riccabona M, Avni FE, Blickman JG, Dacher JN, Darge K, Lobo ML et al. Imaging recommendations in paediatric urology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cystourethrography, Barcelona, Spain, June 2007. *Pediatr Radiol* 2008;38: 138-45.
48. Saadeh SA, Mattoo TK. Managing urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1967-76.
49. Mark SD, Gordon I, Tullus K. Imaging in childhood urinary tract infections: time to reduce investigations. *Pediatr Nephrol* 2008;23:9-17.